

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平6-32713

(43) 公開日 平成6年(1994)2月8日

(51) Int. Cl. <sup>5</sup>

識別記号

F I

A61K 7/00

H 9164-4C

C 9164-4C

D 9164-4C

W 9164-4C

7/48

9051-4C

審査請求 未請求 請求項の数 1 (全 6 頁)

(21) 出願番号 特願平4-227731

(22) 出願日 平成4年(1992)7月13日

(71) 出願人 000001959

株式会社資生堂

東京都中央区銀座7丁目5番5号

(72) 発明者 柳田 威

神奈川県横浜市港北区新羽町1050番地 株式会社資生堂研究所内

(72) 発明者 阪本 興彦

神奈川県横浜市港北区新羽町1050番地 株式会社資生堂研究所内

(54) 【発明の名称】 皮膚外用剤

(57) 【要約】

【目的】 ビタミンAおよび/またはその脂肪酸エステル  
の安定性が著しく向上した皮膚外用剤を提供することを  
目的とする。

【構成】 ビタミンAおよび/またはその脂肪酸エステル  
と共に抗酸化剤の一種または二種以上およびエデト酸塩  
の一種または二種以上およびベンゾフェノン誘導体の一  
種または二種以上を配合。

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 ビタミンAおよび/またはその脂肪酸エステル的一种または二種以上と共に、(A) ブチルヒドロキシトルエン (以下BHTと略する。)、ブチルヒドロキシアニソール (以下BHAと略する。)、 $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$ 、 $\delta$ -トコフェロール、ノルジヒドログアヤレチン、没食子酸プロピル、ビタミンC脂肪酸エステル、ソルビン酸からなる群から選ばれる油性酸化剤の一種または二種以上、(B) エチレンジアミン四酢酸塩の一種または二種以上、(C) ベンゾフェノン系化合物の一種または二種以上、を配合したことを特徴とする皮膚外用剤。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【産業上の利用分野】 本発明はビタミンAおよび/またはその脂肪酸エステルの安定性を著しく向上した皮膚外用剤に関する。

## 【0002】

【従来の技術】 ビタミンAおよび/またはその脂肪酸エステルは皮膚角化症等の予防、治療や、皮膚老化の防止、回復に有効な成分であることが知られている。

【0003】 しかしながらビタミンAおよび/またはその脂肪酸エステルは構造的に極めて不安定であり、光、空気、熱、金属イオン等により容易に種々の異性化、分解、重合等を起こすため、安定に皮膚外用剤に配合することが困難であった。

## 【0004】

【発明が解決しようとする課題】 本発明者らは係る事情に鑑み鋭意研究の結果、ビタミンAおよび/またはその脂肪酸エステルとともに、(A) ブチルヒドロキシトルエン (以下BHTと略する。)、ブチルヒドロキシアニソール (以下BHAと略する。)、 $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$ 、 $\delta$ -トコフェロール、ノルジヒドログアヤレチン、没食子酸プロピル、ビタミンC脂肪酸エステル、ソルビン酸からなる群から選ばれる油性酸化剤の一種または二種以上と、(B) エチレンジアミン四酢酸塩の一種または二種以上、(C) ベンゾフェノン系化合物の一種または二種以上、を配合すればビタミンAおよび/またはその脂肪酸エステルの安定性が著しく向上することを見出し、本発明を完成するに至った。

## 【0005】

【課題を解決するための手段】 すなわち本発明の要旨は、ビタミンAおよび/またはその脂肪酸エステルと、(A) ブチルヒドロキシトルエン (以下BHTと略する。)、ブチルヒドロキシアニソール (以下BHAと略する。)、 $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$ 、 $\delta$ -トコフェロール、ノルジヒドログアヤレチン、没食子酸プロピル、ビタミンC脂肪酸エステル、ソルビン酸からなる群から選ばれる油性酸化剤の一種または二種以上と、(B) エチレンジアミン四酢酸塩の一種または二種以上、(C) ベンゾフェ

ノン系化合物と一種または二種以上、を配合することを特徴とする皮膚外用剤に存在する。

【0006】 以下本発明の構成について詳述する。

【0007】 本発明にもちいられるビタミンAおよび/またはその脂肪酸エステルとしては、ビタミンA (別称：レチノール)、ビタミンA酢酸エステル (別称：酢酸レチノール)、ビタミンAパルミチン酸エステル (別称：パルミチン酸レチノール) が例示され、allトランス型または13-シス型であることが望ましく、それらの混合物であっても構わない。さらに水産動物の新鮮な肝臓および幽門垂から得た脂肪油、およびその濃縮物なども含まれる。

【0008】 本発明に従って皮膚外用剤に配合される量としては特に制限はないが、ビタミンAとしての肌への効果を考えると0.0001重量%以上であり、ビタミンAの効果を強く訴求するためには好ましくは0.001重量%以上である。配合上限は皮膚外用剤としての性質上好ましくは10重量%である。

【0009】 本発明に従って皮膚外用剤に配合される油性酸化剤としては、BHT、BHA、 $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$ 、 $\delta$ -トコフェロール類、ノルジヒドログアヤレチン、没食子酸プロピル、ビタミンC脂肪酸エステル、ソルビン酸が例示される。

【0010】 本発明に応用される量としては0.001重量%以上が好ましく、0.01重量%以上がより好ましい。さらに長期間にわたり発明の効果を発揮させるには0.03重量%が好ましい。配合上限は皮膚外用剤の剤型によっても異なり、任意に配合できるので限定できないが、皮膚外用剤としての性質上10重量%が好ましい。

【0011】 本発明に用いられるエチレンジアミン四酢酸塩としては、ナトリウム塩、カリウム塩などの無機アルカリ塩や、エタノールアミン類などの有機アルカリ塩のそれぞれ一塩、二塩、三塩、四塩などが例示される。

【0012】 本発明に配合される量としては、0.001重量%以上であり、配合の上限は特に限定できないが、極端に多量に配合した場合には本発明の効果を損なうものではないものの、結晶の析出等により皮膚外用剤としての品質が保てなくなる。好ましくは1重量%以下である。

【0013】 本発明に用いられるベンゾフェノン系化合物としては、2,4-ジヒドロキシベンゾフェノン (以下ベンゾフェノン-1)、2,2',4,4'-テトラヒドロキシベンゾフェノン (以下ベンゾフェノン-2)、2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン (以下ベンゾフェノン-3)、2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン-5-スルホン酸 (以下ベンゾフェノン-4)、2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン-5-スルホン酸ナトリウム (以下ベンゾフェノン-5)、2,2'-ジヒドロキシ-4,4'-ジメトキシ

ベンゾフェノン（以下ベンゾフェノン-6）、2-ヒドロキシ-5-クロロベンゾフェノン（以下ベンゾフェノン-7）、2, 2'-ジヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン（以下ベンゾフェノン-8）、2, 2'-ジヒドロキシ-4, 4'-ジメトキシベンゾフェノン-5, 5'-ジスルホン酸ジナトリウム（以下ベンゾフェノン-9）、2-ヒドロキシ-4-メトキシ-4'-メチルベンゾフェノン（以下ベンゾフェノン-10）、2-ヒドロキシ-4-オクチルオキシベンゾフェノン（以下ベンゾフェノン-12）、などが例示される。

【0014】本発明の皮膚外用剤に配合される量としては、0.001重量%以上であり、配合の上限は特に限定できないが、極端に多量に配合した場合には本発明の効果を損なうものではないものの、結晶の析出等により

皮膚外用剤としての品質が保てなくなる。好ましくは10重量%以下である。

【0015】本発明の皮膚外用剤には前述の必須成分以外に通常化粧品や医薬部外品に用いられる他の成分、例えば保湿剤、界面活性剤、防腐剤、水、アルコール、増粘剤、油分、薬剤、キレート剤、香料、色剤、紫外線吸収剤などが必要に応じて本発明の効果を損なわない範囲で配合できる。

【0016】

10 【実施例】次に本発明を実施例によりさらに詳細に説明するが、本発明はこれにより限定されるものではない。

【0017】

【表1】

化粧品用オイル処方と酢酸レチノール定量結果（重量%）

	実施例1	実施例2	比較例1	比較例2
酢酸レチノール	0.01	0.2	0.01	0.2
BHT	0.005	0.03	0.005	0.03
d1- $\alpha$ -トコフェロール	—	0.01	—	0.01
ベンゾフェノン-3	0.05	0.1	—	—
オクチルメトキシシンナメート	—	—	0.05	0.1
エデト酸二ナトリウム	0.001	0.005	—	0.005
精製水	0.1	0.2	—	0.2
2-エチルヘキサン酸トリグリセリド	45	20	45	20
イソプロピルミリステート	10	35	10	35
スクワラン	24.834	24.455	24.935	24.455
ジプロピレングリコール	10	10	10	10
エタノール	8	8	8	8
POE(10)オレイルエーテル	2	2	2	2
酢酸レチノール定量値				
調製直後	100%	100%	100%	100%
40℃2ヶ月後	99%	100%	69%	78%

【0018】実施例1及び2では比較例に比べ酢酸レチノールの安定性が向上しているが、これは本発明に係る効果である。

【0019】実施例1、2および比較例1、2の製法と温度試験方法

BHT、トコフェロール、ベンゾフェノン、およびオクチルメトキシシンナメートを各油分に60℃で完全溶解したのち、精製水にエデト酸塩、エチルアルコール、ジプロピレングリコールを溶解したものを添加し、40℃

まで冷却する。そののち酢酸レチノールを完全溶解し、褐色ガラス製サンプル管に密封し、さらにアルミホイルで包み完全遮光し、40℃恒温槽に保管する。

40 【0020】酢酸レチノールの定量方法

日本薬局方（第十一改正）ビタミンA定量法第1法にしたがってイソプロパノールを用いた吸光度測定法により定量を実施した。

【0021】

【表2】

5  
乳液処方およびレチノール定量結果 (重量%)

	実施例3	実施例4	比較例3	比較例4
レチノール (ビタミンA)	0.3	0.01	0.3	0.01
BHT	0.05	0.01	0.05	0.01
d l- $\alpha$ -トコフェロール	0.01	0.02	0.01	0.02
エデト酸三ナトリウム	0.02	0.02	0.02	—
ベンゾフェノン-2	0.1	0.05	—	0.02
ベンゾフェノン-5	—	0.05	—	—
セチルイソオクタノエート	10	7	10	7
イソプロピルミリステート	2	4	2	4
スクワラン	2	2	2	2
セチルアルコール	2	2	2	2
ワセリン	1	1	1	1
グリセリルモノステアレート	1.5	1.5	1.5	1.5
POE (60) 硬化ヒマシ油	1.3	1.3	1.3	1.3
カルボキシビニルポリマー	0.2	0.3	0.2	0.3
苛性カリ	0.06	0.08	0.06	0.08
グリセリン	10	10	10	10
プロピレングリコール	3	3	3	3
エチルバラベン	0.2	0.2	0.2	0.2
精製水	全体を100とする量			
レチノール定量値				
調製直後	100%	100%	100%	100%
40℃1ヶ月後	97%	99%	29%	22%

【0022】実施例3及び4では比較例に比べレチノールの安定性が向上しているが、これは本発明に係る効果である。

【0023】実施例3、4および比較例3、4の製法と温度試験方法

BHT、トコフェロールおよびベンゾフェノン-2を各油分と界面活性剤に70℃で完全溶解したのち、乳化直前に酢酸レチノールを完全溶解し油相とする。グリセリン、プロピレングリコール、カルボキシビニルポリマー、苛性カリ、エデト酸三ナトリウムおよびベンゾフェノン-5を精製水に完全溶解し70℃に加温した水相中に油相を加え、ホモキサー型乳化機により乳化する。次いで熱交換器により30℃まで冷却処理を施し、乳液

30を得る。乳液は金属コートを施したガラス瓶に充填し、密封して40℃恒温槽に保管する。

【0024】レチノールの定量方法

エタノールを用いて、325nmでの吸光度測定法により測定した。実施例、比較例それぞれからレチノールを抜去した試料を調製し、325nmにおける吸収を測定して基剤の吸光度として補正した。

(実施例、比較例の試料の325nmの吸光度) - (抜去品の吸光度) = レチノールの吸光度  
計算にあたっては吸収極大 325nm、E (1%, 1cm) = 1835とした。

【0025】

実施例5 化粧水	(重量%)
オレイルアルコール	0.002
ベンゾフェノン-12	0.001
$\alpha$ -トコフェロール	0.001
酢酸レチノール	0.0001
POE (50) オレイルエーテル	0.7
乳酸	0.1
乳酸ナトリウム	0.9

7

8

エタノール  
グリセリン  
メチルパラベン  
エデト酸三ナトリウム  
精製水

8  
2  
0. 2  
0. 01  
全体を100とする量

【0026】

## 実施例6 オイルエッセンス

(重量%)

2-エチルヘキサン酸トリグリセリド  
オクチルドデカノール  
スクワラン  
BHT  
 $\alpha$ -トコフェロール  
酢酸レチノール  
パルミチン酸レチノール  
ジプロピレングリコール  
エチルアルコール  
ベンゾフェノン-8  
エデト酸二ナトリウム

30  
20  
12  
1  
9  
8  
2  
12. 899  
5  
0. 1  
0. 001

【0027】

## 実施例7 クリーム

(重量%)

スクワラン  
2-エチルヘキサン酸トリグリセリド  
イソプロピルミリステート  
BHT  
BHA  
 $\alpha$ -トコフェロール  
レチノール  
ワセリン  
ブチルパラベン  
プロピルパラベン  
オレイン酸モノグリセリド  
ジグリセリンジイソステアレート  
PEG400ジオレエート  
グリセリン  
ジプロピレングリコール  
エデト酸二ナトリウム  
ベンゾフェノン-6  
ベンゾフェノン-4  
トリエタノールアミン  
精製水

15  
8  
7  
0. 05  
0. 01  
0. 01  
0. 3  
2  
0. 1  
0. 1  
3  
2  
1  
10  
5  
0. 01  
0. 1  
0. 03  
0. 04  
全体を100とする量

【0028】

## 実施例8 オイルエッセンス

(重量%)

イソプロピルミリステート  
オクチルドデカノール  
スクワラン  
BHT  
 $\alpha$ -トコフェロール  
酢酸レチノール  
ジブチルフタレート  
エチルアルコール

10  
20  
30  
1  
9  
1  
9  
9. 999

9  
 ベンゾフェノン-12  
 ベンゾフェノン-6  
 エデト酸ナトリウム

10  
 7  
 3  
 0.001

【0029】

実施例9 オイルジェル  
 2-エチルヘキサン酸トリグリセリド  
 POE(20) オクチルドデシルエーテル  
 レチノール  
 ベンゾフェノン-12  
 グリセリン  
 ベンゾフェノン-5  
 エデト酸三ナトリウム  
 BHA  
 BHT  
 精製水

(重量%)

60  
 16  
 0.1  
 0.1  
 16  
 0.05  
 0.02  
 0.01  
 0.01

全体を100とする量

【0030】実施例5~9の皮膚外用剤は日常的な使用においてビタミンAおよび/またはその脂肪酸エステル  
 の安定性に優れたものであった。

【0031】

【発明の効果】本発明の皮膚外用剤においては(A)ブ 20  
 チルヒドロキシトルエン(以下BHTと略する。)、ブ  
 チルヒドロキシアニソール(以下BHAと略する。)、  
 $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$ 、 $\delta$ -トコフェロール、ノルジヒドログアヤ

レチン、没食子酸プロピル、ビタミンC脂肪酸エステ  
 ル、ソルビン酸からなる群から選ばれる油溶性抗酸化剤  
 の一種または二種以上、(B)エチレンジアミン四酢酸  
 塩の一種または二種以上、(C)ベンゾフェノン系化合  
 物の一種または二種以上、を配合することによりビタミンA  
 および/またはその脂肪酸エステルの安定性を著し  
 く向上させることができる。